

**Die Bromidelimination nach Aufnahme
von Carbromal in Abhängigkeit von der Tageszeit**

VON

Hans-Rainer Berner

aus

Weidenau/Sieg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Die Bromidelimination nach Aufnahme von Carbromal in Abhängigkeit von der Tageszeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Rainer Berner
aus
Weldenau/Sieg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 2.5.1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
B) ALLGEMEINER TEIL	6
I. Abbau von Carbromal und Bromisoval	6
II. Nachweis von Carbromal und Bromisoval	8
III. Physiologische Bromidkonzentrationen in Blut und Harn	11
IV. Methoden zur quantitativen Bromidbestimmung	14
C) EXPERIMENTELLER TEIL	19
I. Quantitative Bromidbestimmung in Blut und Harn mit der Phenolrotmethode nach KISSER	19
1. Arbeitsvorschrift	19
2. Eichkurven	21
II. Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Carbromal im Harn	23
III. Verlauf der Bromidausscheidung nach ein- maliger Aufnahme einer therapeutischen Carbromalmenge	24
1. Carbromalaufnahme am Morgen und Bestim- mung der Bromidwerte in Blut und Harn	24
Versuchsbeschreibung	24
Ergebnisse	25
2. Carbromalaufnahme am Abend	32

a) Bestimmung der Bromidwerte in Blut und Harn nach dem Aufwachen am nächsten Morgen und der folgenden beiden Tage	32
Versuchsbeschreibung	32
Ergebnisse	32
b) Bestimmung der Bromidwerte in Blut und Harn während der Nacht bei wachbleibenden Versuchspersonen	34
Versuchsbeschreibung	34
Ergebnisse	34
c) Bestimmung der Bromidwerte im Blut während der Nacht bei einer schlafenden Versuchsperson	36
Versuchsbeschreibung	36
Ergebnisse	36
IV. Nachweis von unabgebautem Carbbromal	37
D) DISKUSSION	38
E) ZUSAMMENFASSUNG	39
F) LITERATURNACHWEIS	40

A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit über 60 Jahren sind die bromhaltigen Harnstoff-derivate Carbromal und Bromisoval im Handel. In den letzten Jahren haben diese Sedativa jedoch steigendes toxikologisches Interesse erlangt. HAUCK (1968) und KISSER (1967) berichteten über die Abnahme der Suicide bzw. Suicidversuche mit Barbituraten und mit einer entsprechenden Zunahme von Vergiftungen mit Carbromal (Adalin, Betadorm, Dolestan, Lagunal u.v.a.) bzw. Bromisoval (Bromural u.a.). Zu den gleichen Ergebnissen gelangte RAUSCHE (1972) nach statistischer Auswertung der im Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg zur Untersuchung gelangten Harn- und Blutproben sowie Leichenteilen.

In vorliegender Arbeit sollte der Verlauf der Bromidkonzentration im Blut und Harn nach Einnahme einer therapeutischen Carbromalmenge verfolgt werden. Außerdem war zu untersuchen, ob die Bromidausscheidung vom Zeitpunkt der Aufnahme abhängig ist.

B) ALLGEMEINER TEIL

I. Abbau von Carbromal und Bromisoval

Der Abbau der bromierten Harnstoffderivate Carbromal (2-Brom-2-äthylbutyrylcarbamid) und Bromisoval (2-Brom-3-methylbutyrylcarbamid) im menschlichen Organismus wurde erst in den letzten 15 Jahren eingehend untersucht. TAMMINEN und ALHA (1959 u. 1961) sowie CURRY (1960) fanden bei Vergiftungen mit Carbromal und Bromisoval in der Leber und im Mageninhalt als Abbauprodukte die bromfreien Metaboliten, 2-Äthylbutyrylcarbamid bzw. 3-Methylbutyrylcarbamid.

LINDFORS und ROUHONEN (1962) konnten die gleichen Verbindungen bei akuten Vergiftungen auch im Harn nachweisen. NARAFU (1967) entdeckte nach peroraler Gabe von Bromisoval bei Kaninchen ebenfalls im Harn 3-Methylbutyrylcarbamid. Bei Untersuchungen an Mäusen mit C^{14} markiertem Carbromal fand BUTLER (1964) zwei Metaboliten. Die eine Verbindung entsprach der von TAMMINEN und ALHA (1959) sowie der von CURRY (1960) gefundenen, die andere Verbindung erwies sich als ein Hydroxyderivat des Carbromals; 2-Brom-2-äthyl-3-hydroxycarbamid. SCHMIDT (1956) isolierte nach peroraler Gabe therapeutischer Mengen von Carbromal bei Versuchspersonen als Abbauprodukt eine stickstofffreie organische Säure, die er als α -Äthyl- α -oxybuttersäure identifizieren konnte.

Bromierte Harnstoffderivate werden im Organismus schnell entbromiert (CURRY 1960; SCHMIDT 1956; TAMMINEN und ALHA 1959; WOLLHEIM 1958). Im Blut, in den Organen und im Harn können meist nur noch bromfreie Metaboliten nachgewiesen werden (BÄUMLER und RIPPSTEIN 1963; LINDFORS und ROUHONEN 1962; SKRABANEK, CHUNDELA, HYNIE und KACL 1963). Schon SCHÄFER (1910) und IMPENS (1912) fanden nach Carbromalaufnahme im Harn nur Spuren organisch gebundenen Broms. Auch EDLER (1939) stellte fest, daß organisches Brom nur für kurze Zeit und nur in geringer Menge im Harn ausgeschieden wurde. Bei den Untersuchungen von BUTLER (1964) beobachtete man die höchste Konzentration von Carbromal im Blut von Mäusen nach 30 Minuten. Danach war ein steiler Abfall der Konzentration des unveränderten Wirkstoffes festzustellen.

Das abgespaltene Brom verhält sich im Organismus wie anorganisches Bromid und wird sehr langsam ausgeschieden (BODANSKY und MODELL 1941; HUNTER 1955; PALMER und CLARKE 1933; SÖREMARK 1960; TRETHOWAN und PAWLOFF 1962). STOCKHAMMER (1971) konnte bei Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Carbromal bis zu 30 Tage erhöhte Bromidspiegel im Harn beobachten.

II. Nachweis von Carbromal und Bromisoval

LINDFORS und ROUHONEN (1962) gelang es, bei Vergiftungen mit Carbromal und Bromisoval im Mageninhalt, in der Leber und im Harn sowohl die unveränderten Wirkstoffe als auch ihre Abbauprodukte 2-Äthylbutyrylcarbamid bzw. 3-Methylbutyrylcarbamid nachzuweisen. Zur Isolierung der Verbindungen verwendeten sie das Acetonverfahren nach ALHA und LINDFORS (1959) in Verbindung mit der Dünnschichtchromatographie. Das Untersuchungsmaterial (Mageninhalt, homogenisierte Organteile) wurde bei weinsaurer Reaktion mit Aceton extrahiert. Die Acetonlösungen wurden filtriert und eingedampft, die Rückstände in heißem Wasser aufgenommen, zur Abtrennung der Fette erneut filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Harnproben extrahierten die Autoren nach Zusatz von Weinsäure direkt im Äther. Zur Entfernung saurer Anteile wurden die erhaltenen Ätherextrakte mit einer Phosphat-Pufferlösung (pH 7,2) geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Extraktionsrückstand wurde sodann dünnenschichtchromatographisch aufgetrennt. Als Schichtmittel diente Kieselgel G (MERCK) und als Laufmittel ein Chloroform-Acetongemisch (9:1). Die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte nach VIDIC (1959) durch

Einwirken einer Chlorgasatmosphäre (1 min) und anschliessendem Besprühen mit Kaliumjodid-Benzidinetat-Lösung. Die zu untersuchenden Substanzen traten als grauviolette Flecken auf. Die Identifizierungsgrenze dieser Methode lag unter $0,5 \mu\text{g}$.

Auch KISSER (1967) verwendete bei seinen Untersuchungen von Harnproben das Acetonverfahren. Zur dünn-schichtchromatographischen Auftrennung des Extraktionsrückstandes benutzte er als Adsorbens Kieselgel GF₂₅₄ (MERCK) und als Laufmittel Chloroform-Äther im Verhältnis 85:15 oder 80:20 (MACHATA 1960). Im gefilterten UV-Licht (254 nm) waren Carbromal und Bromisoval als dunkle Flecken auf grünlich fluoreszierendem Grund erkennbar. Beim Besprühen der Chromatogramme mit einer 0,5%igen o-Toulidinlösung und anschliessendem Bestrahlen mit UV-Licht (366 nm) erschienen die bromhaltigen Verbindungen als graubraune Flecken. Die bromfreien Metaboliten wurden durch nachträgliches Chlorieren der Platte (VIDIC 1959) und Besprühen mit o-Toulidinlösung sichtbar gemacht.

SKRABANEK, CHUNDELA, HYNIE und KACL (1963) entwickelten ein weiteres Verfahren zur Identifizierung von Bromisoval im Harn, im Mageninhalt und in der Leber. Sie führten ihre Versuche zunächst mit Ratten durch und wendeten die dabei gewonnenen Erfahrungen später bei Vergiftungsfällen an.

Zur Isolierung von Bromisoval aus Harn benutzten sie die von DRESSLER (1960) beschriebene Methode. Der Harn wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Den Ätherextrakten fügte man Phosphatpuffer nach SÖRENSEN (pH 7,4) hinzu. Nach erneutem Ausschütteln wurden der Puffer abgetrennt, die Ätherphase mit 3%iger Sodalösung durchmischt und schließlich der Äther abfiltriert und auf dem Wasserbad verdampft. Der Extraktionsrückstand wurde sodann papierchromatographisch mit Benzin-Butanol-Wasser (100 : 5 : 50) aufgetrennt. Zur Sichtbarmachung der Flecken wurden die Chromatogramme mit Natriumhypochlorit (pH 6,7) und einer alkoholischen Benzidinlösung besprüht. Die Nachweisgrenze dieser Methode lag bei 10 μ g Bromisoval. Zum Nachweis von Bromisoval aus dem Mageninhalt und aus der Leber wurde das von DRESSLER entwickelte Verfahren abgeändert.

Eine andere Nachweismethode für Carbbromal und Bromisoval und ihrer Hauptmetaboliten im Harn beschrieb BÖSCHE (1970) (siehe S.23).

III. Physiologische Bromidkonzentrationen in Blut und Harn

Die Angaben über Bromnormalwerte in Blut und Harn schwanken in der Literatur erheblich. BOETTCHER (1958) sammelte die von 35 Autoren ermittelten Serumbromidwerte. Sie liegen zwischen 0,05 und 2,0 mg% (siehe Tab. 1). Diese Schwankungen sind, wie BOETTCHER zusammenstellte, von folgenden Faktoren abhängig:

- 1) Lokale Schwankungen von 180 - 270 %, bedingt z.B. durch verschiedenen Bromgehalt des Kochsalzes (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1951).
- 2) Lebensalter z.B. höherer Bromidspiegel bei Säuglingen als bei Schulkindern (IBERTI und FABBRINI 1953).
- 3) Individuelle Kost; erhöhter Serumbromidspiegel bei vorwiegend grüner Kost (BELLOTTI, RAVERA und CORREALE 1957).
- 4) Unterschiedliches Stapelungsvermögen des Körpers für Brom (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1951).
- 5) Geschlecht; höherer Bromidspiegel bei Männern als bei Frauen (GORLITZER, v.MUNDY, KOWALD 1952).
- 6) Gravidität; erhöhter Bromidspiegel während der Schwangerschaft (FINOTTI 1952).
- 7) Mängel der verschiedenen quantitativen Nachweismethoden für Brom.

0,8	- 1,4	mg% Br	PINCUSSEN, L. u. ROMAN, W.	1929
0,51	- 0,66	"	KURONAMI, T.	1932
0,75	-	"	KLIMKE u. HOLTHAUS	1932
0,75	- 1,1	"	ZONDEK, H.	1933
0,83	- 0,46	"	QUASTEL, J.H. u. YATES, E.D.	1934
0,11	- 0,98	"	URECHIA, C.I. u. RETEZEANU, A.	1934
0,39	- 1,35	"	DIXON, T.F. ³	1935
0,20	- 2,00	"	GUILLAUMIN, CH.-O. u. MEREJKOWSKI, B. ²	1935
0,50	- 0,78	"	INDOVINA, R. ²	1935
0,16	- 0,40	"	LEIPERT, TH. ¹	1935
0,15	- 0,35	"	UCKO, H. ²	1936
0,227	- 0,572	"	CONWAY, E.J. u. FLOOD, J.D.	1936
0,33	- 1,73	"	WIKOFF, H.L., BRUNNER, R.A. u. ALLISON, H.W.	1940
0,5	- 1,0	"	ABELIN, I. u. PORETTI, G.	1952
0,3	- 1,1	"	STRAUB, J.	1954
0,280			BIRJUKOWITSCH, P.W. u. SCHTUTMAN, Z.	1955
0,11	- 0,69	"	BELLOTTI, R., RAVERA, M. u. CORREALE, L.	1956
0,5	- 1,0	"	MOESCHLIN, S.	1956
0,096	- 0,120	mg% Br	Männer GORLITZER, V., v. MUNDY	
0,053	- 0,100	"	Frauen u. KOWALD, E.	1952
0,299			Frauen FINOTTI, A. (nicht gravide)	1951

12,5 - 14,1	mg%	Br	Säuglinge	WISCHNEWSKI, JU. B	1955
5,0 - 7,0	"		4. - 7. Lebensjahr	u. KABRANOWA, L.A.	
0,2 - 1,0	"		Kinder	GRÜNINGER, U.	1938

Tabelle 1

Normaler Blut-Bromid-Gehalt nach verschiedenen Autoren
(aus BOETTCHER 1958).

Die Angaben über die normale Bromideliminierung im Harn schwanken bei den einzelnen Autoren ebenfalls beträchtlich. DAMIENS (1938) ermittelte eine Bromausscheidung von 2 mg/Tag, LANG und RANKE (1950) von 3 - 5 mg/Tag und FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ (1954) von 7 mg/Tag. HUNTER (1955) gab einen durchschnittlichen physiologischen Harnbromidspiegel von 0,21 mg%, STRAUB (1939) von 0,42 - 1,92 mg% an.

IV. Methoden zur quantitativen Brombestimmung

In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur quantitativen Brombestimmung beschrieben worden:

1. Gravimetrische Methode

Bei dem gravimetrischen Verfahren wurden die Bromide mit Silbernitrat ausgefällt, die Menge der Silbersalze bestimmt und das entstandene Silberbromid durch Chlorierung in Silberchlorid überführt. Aus der Differenz der Gewichte ließ sich die Brommenge berechnen. Da aber die untere Nachweisgrenze bei 500 µg lag, eignete sich die gravimetrische Methode nicht zur quantitativen Brombestimmung in der Toxikologie (FRESENIUS, BÜCHNER, FESSEL 1938).

2. Elektrolytische Verfahren

Auch elektrolytische Verfahren zum Nachweis von Halogenen,

von SPECKETER schon 1898 beschrieben, ergaben zu ungenaue Werte, als daß sie bei der quantitativen Analyse Verwendung finden könnten (PERIBRAM 1906). Man wählte die angelegte Spannung so, daß Bromsilber bereits an der Elektrode abgeschieden wurde, während Chlorsilber noch in Lösung blieb. Die Nachweisgrenze lag bei 5 mg Brom.

Das von LUPONT-ANDRE (1956) entwickelte elektrophoretische Verfahren eignete sich ebenfalls nur für die qualitative Analyse von Bromiden.

3. Radiometrische Verfahren

Die in neuerer Zeit angegebenen radiometrischen Verfahren, bei denen die Radioaktivität von Organen und Körperflüssigkeiten nach Aufnahme von Br^{82} gemessen wurde, waren sehr genau, aber nur im Tierversuch anwendbar.

4. Chromatographische Verfahren

Zahlreiche chromatographische Methoden zum quantitativen Bromnachweis sind in der Literatur beschrieben worden. In der Mehrzahl benutzten die Autoren die Papierchromatographie zur Trennung der Halogene. Als Lösungsmittel wurden meist organische Basen, Alkohole, Aceton und Ammoniak verwendet. Zur Sichtbarmachung der Bromide diente meist schwachkonzentrierte Silbernitratlösung.

Die Schwierigkeiten des Bromnachweises in Gewebe und Körperflüssigkeiten beruhten darauf, daß hier ein etwa 1000-facher Chloridüberschuß vorlag. In dem Verfahren von BURSTALL, DAVIES, LINSTED und WELLS (1950) ergaben sich aber nur brauchbare Meßwerte, wenn bei Anwesenheit eines anderen Halogens dieses das 10-fache der Brommenge nicht überstieg. BOETTCHER (1958) modifizierte die Methode in der Weise, daß auch Untersuchungsmaterialien mit dem Brom-Chlor-Verhältnis 1:1000 quantitativ chromatographisch bestimmt werden konnten. Damit war dieses Verfahren auch für biologisches Material geeignet.

5. Titrimetrische Methoden

Bei den titrimetrischen Verfahren hat sich besonders das von LEIPERT und WATZLAWEK (1934) bewährt. Das Untersuchungsmaterial wird in heiße silbersulfathaltige Chromschwefelsäure gegeben. Die hierbei entstehenden Oxidationsprodukte Kohlendioxyd, Chlor und Brom werden in einer Vorlage mittels Natronlauge absorbiert. Es entstehen Carbonat, Hypochlorit und Hypobromit. Mit Hilfe von Borsäure wird Hypochlorit und Hypobromit zu Bromat oxidiert. Der Überschuß an Oxidationsmittel wird durch Aufkochen mit Natriumformiat zerstört. Nach Erkalten wird der Bromatgehalt jodometrisch mit $n/100$ Thiosulfat gegen Jodstärke titriert.

Um eine schnelle Reaktion und einen scharfen Umschlagspunkt der Titration zu erreichen, wird Ammoniummolybdat als Katalysator hinzugegeben.

KAMM und SCHRINNER (1969) verbesserten das Verfahren nach LEIPERT und WATZLAWEK durch Änderung der Versuchsanordnung.

6. Röntgenfluorescenzanalyse

HAUCK (1958) wendete für die quantitative Bromidbestimmung in Harn, Blut und Gewebe die Röntgenfluorescenzanalyse an. Das Verfahren hat besondere Vorteile, da es gegenüber chemischen Methoden mit weniger Fehlermöglichkeiten behaftet ist. Durch Bestrahlen des Untersuchungsmaterials mit Röntgenstrahlen werden Elektronen aus den kernnahen Schalen der Atome herausgeschlagen. Die bei der Wiederauffüllung der Elektronenschalen freiwerdende Energie wird als für die angeregten Atome spezifische Fluorescenzstrahlung abgegeben. Aus dem entstehenden Fluorescenzspektrum kann anhand der Lage und der Intensität der Linien die qualitative Zusammensetzung und die Menge der einzelnen Bestandteile der Probe bestimmt werden. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens entspricht der der chemischen Methoden. HAUCK konnte bei Bromgehalten bis herab zu 5 mg% gut auswertbare Fluorescenzspektren erhalten.

7. Colorimetrische Verfahren

PAUL, KNOUSE und ROUTH (1952) modifizierten die Goldchloridmethode von BABOUR (1936). Sie bestimmten den Bromatgehalt spektrophotometrisch bei 470 nm nach Umwandlung von Goldchlorid in Goldbromid. Weitere Modifikationen erfuhr die Goldchloridmethode durch DUNLOP (1967) und UNDERWOOD (1967). HUNTER und GOLDSPIK (1955) oxidierten die Bromide mit Hypochlorit zu Bromat. Dieses wurde nach Reaktion mit Pararosanilin als Tetrabrompararosanilin photometriert. STREET (1959) oxidierte das Bromid mit Permanganat zu Brom, extrahierte mit Cyclohexan und photometrierte die entstandene Lösung. Die Fluoresceinreaktion nach FEIGL (1960), SOMERVILLE und CAMPBELL (1963) war, wie KISSER (1968) feststellte, für den quantitativen Nachweis zu unempfindlich. Als einfaches Verfahren für die quantitative Brombestimmung, das sich gut für Routineuntersuchungen eignete, bewährte sich bei KISSER (1968) die Phenolrotmethode, wie sie von GOLDMAN und BYLES (1959) beschrieben wurde. Nach Veraschung der bromhaltigen Substanz werden die entstandenen Bromide durch Zusatz von Chloramin-T zu Brom oxidiert, welches mit Phenolrot zu Bromphenolblau reagiert. Das überschüssige Chloramin-T wird durch Zusatz von Natriumthiosulfat zerstört. Die entstandene Lösung wird bei 590 nm spektrophotometrisch untersucht.

C) EXPERIMENTELLER TEIL

I. Quantitative Bromidbestimmung in Blut und Harn
mit der Phenolrotmethode nach KISSER

Im Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg bewährte sich seit Jahren zur quantitativen Bromidbestimmung in Blut, Harn und Organen die von KISSER (1967) modifizierte Phenolrotmethode nach GOLDMAN und BYLES (1959). Aus diesem Grunde führten auch wir unsere Untersuchungen mit diesem Verfahren durch.

Reagentien:

2 n Sodalösung (10,6 g Na_2CO_3 in 100 ml H_2O lösen),
Phenolrot-Pufferlösung (30 mg Phenolrot und 34 g Natriumacetat in Wasser lösen und nach Zusatz von 15 ml Eisessig auf 500 ml auffüllen),
0,2%ige wässrige Chloramin-T-Lösung,
0,1 n Natriumthiosulfatlösung (24,82 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 1 l Wasser lösen).

1. Arbeitsvorschrift

2 ml Harn oder Blut werden in einem Nickeltiegel mit 0,2 ml Sodalösung versetzt und auf dem Wasserbad getrocknet. Danach wird die Untersuchungssubstanz im Muffelofen bei 550°C 45 min lang verascht. Nach Veraschung wird der Rückstand in heißem Wasser gelöst, filtriert und mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 10 ml gebracht.

5 ml der so vorbereiteten Lösung werden mit 2 ml Phenolrot-Pufferlösung versetzt und gut durchmischt. Hierzu werden 0,2 ml Chloramin-T-Lösung gegeben. Nach erneuter Durchmischung wird das überschüssige Chloramin-T durch Zusatz von 0,5 ml Natriumthiosulfat zerstört.

Die Thiosulfatlösung soll etwa 10 sec nach Zusatz des Oxidationsmittels zugegeben werden, da bei längerer Einwirkungszeit durch Oxidation des überschüssigen Phenolrots eine Dunkelfärbung auftritt, welche die Empfindlichkeit der photometrischen Messung herabsetzt (KISSER).

Je nach Höhe der vorhandenen Bromidkonzentration entsteht eine braune bis tiefblaue Färbung, deren Intensität bei 590 nm gegen den Blindwert gemessen wird (Schichtdicke = 1 cm). Bei Bromidkonzentrationen, die höhere Extinktionen als 0,8 aufweisen, verdünnen wir 1 ml des restlichen wässrigen Filtrates mit Aqua dest. auf 5 ml und führten die Brom-Phenolblaureaktion erneut durch.

Zur Herstellung des Blindwertes werden 0,1 ml Sodalösung mit destilliertem Wasser auf 5 ml verdünnt und, wie oben beschrieben, mit Phenolrot-Pufferlösung, Chloramin-T und Natriumthiosulfat versetzt. Als Gerät zur spektrophotometrischen Messung diene uns ein selbstregistrierendes Spektralphotometer (Beckman DK 2).

2. Eichkurven

Zunächst wurden mit wässrigen Kaliumbromidlösungen bekannter Konzentrationen ($2,5 - 110 \mu\text{g KBr/ml}$) nach der Phenolrotmethode zwei Eichkurven aufgestellt, einmal mit und einmal ohne vorherige Veraschung der Testlösungen. Die ohne Veraschung der Kaliumbromidlösungen erhaltene Eichkurve (Kurve b) deckte sich weitgehend mit der von KISSER gefundenen (Kurve a), lediglich bei Extinktionen von über 0,6 zeigten sich geringfügige Abweichungen. Die nach erfolgter Veraschung ermittelten Bromidwerte ergaben eine Kurve mit flacherem Verlauf (Kurve c). Im Weiteren versetzten wir je 2 ml Blut bzw. Harn mit 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5...- 1,0 ml einer alkoholischen Carbromal-lösung ($320 \mu\text{g Carbromal/ml}$). Die in Nickeltiegel gebrachten Testsubstanzen wurden verascht und, wie oben beschrieben, aufbereitet und photometriert. Die Eichkurve deckte sich mit der, die wir bei den Kaliumbromidlösungen mit Veraschung ermittelt hatten (Kurve c). Im Vergleich mit der Kurve von KISSER und der von den Kaliumbromidlösungen ohne Veraschung zeigten sich lediglich im Bereich von $5 - 10 \mu\text{g KBr/ml}$ gute Übereinstimmungen. Bei höheren Konzentrationen wurden die Extinktionsdifferenzen größer und erreichten schließlich bei $100 \mu\text{g KBr/ml}$ eine Abweichung von 17 %. Daraus ist ersichtlich, daß bei der Veraschung größere Verluste auftreten. Die Eichkurve c legten wir unseren weiteren Untersuchungen zugrunde.

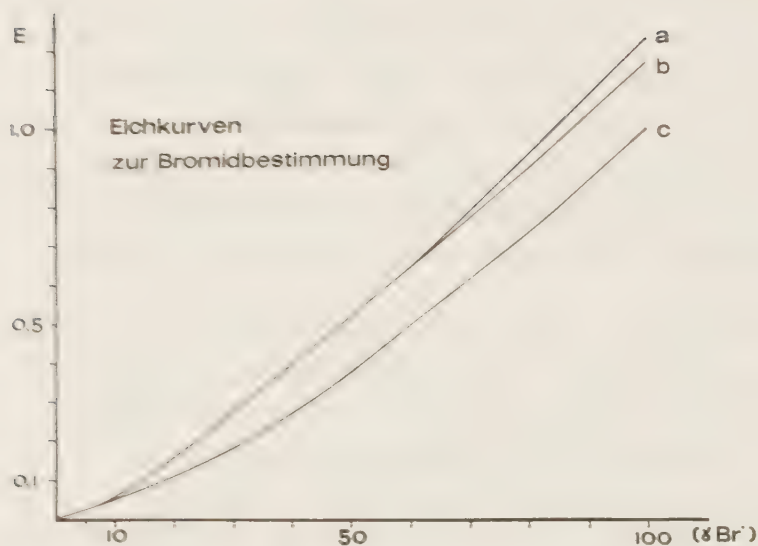


Abb. 1

Streckkurven für die Bromidbestimmung (Kurve a nach KISSER, Kurve b ohne Veraschung, Kurve c nach Veraschung).

II. Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Carbromal im Harn

Zum qualitativen Nachweis von unabgebautem Carbromal und seines Metaboliten 2-Äthylbutyrylcarbamid im Harn wendeten wir das von BÖSCHE (1970) beschriebene dünnschichtchromatographische Verfahren an:

Hierzu werden 50 ml Harn in schwach saurem Milieu unter Zusatz von Weinsäure mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wird der Rückstand in Äthanol gelöst und ein Teil auf Dünnschichtplatten aufgetragen. Als Laufmittel dient Chloroform-Aceton im Verhältnis 4:1.

Zur Sichtbarmachung des Carbromals bzw. seines Entbromungsproduktes 2-Äthylbutyrylcarbamid wurden die Dünnschichtplatten 4-8 min in eine Chlorkammer gestellt. Danach legten wir die Platten 8-15 min in einen Abzug. Nach Besprühen mit o-Dianisidin zeigten sich je nach Konzentration des Carbromals bzw. seines Metaboliten braun bis rot gefärbte Flecken.

Das Chlorgas und die Sprühlösung wurden auf folgende Weise hergestellt:

a) Chlorgas:

Ein 100 ml Becherglas wurde mit 20 ml gesättigter Kaliumpermanganatlösung in eine DC-Trennkammer gestellt. Nach Zugabe von 5 ml 20%iger Salzsäure entwickelte sich in der geschlossenen Kammer Chlorgas.

b) Sprühlösung:

100 mg o-Dianisidin wurden in 20 ml Eisessig gelöst und zu einer Lösung von 1 g Kaliumjodid in 230 ml destillierter Wasser gegeben.

III. Verlauf der Bromidausscheidung nach einmaliger Aufnahme einer therapeutischen Carbromalmenge

Zur Untersuchung der Bromidwerte in Blut und Harn nach Aufnahme therapeutischer Mengen von Carbromal wurden mehrere Versuchsreihen durchgeführt. Hierzu standen 14 Studenten zu Verfügung. Bei den Probanden handelte es sich um Studenten im Alter von 22 bis 30 Jahren. Ihre Körpergewichte lagen zwischen 60 und 85 kg. Jeweils in den letzten 8 Wochen vor Versuchsbeginn waren keine bromhaltigen Medikamente aufgenommen worden. Die vor jedem Versuch bestimmten Bromidkonzentrationen in Blut und Harn ergaben weniger als 0,05 mg% Br. Die einzelnen Probanden hielten während der Versuche ihre normalen Ernährungsgewohnheiten bei. Die zur Untersuchung der Blutbromidkonzentrationen erforderlichen Blutentnahmen erfolgten mit Venylen (BRAUN) aus den Kubitalvenen.

1. Carbromalaufnahme am Morgen und Bestimmung der Bromidwerte im Blut und Harn

Versuchsbeschreibung

8 Versuchspersonen nahmen morgens um 8⁰⁰ nüchtern 2

Tabletten Adalin (= 1 g Carbromal) auf. Die erste Nahrungsaufnahme erfolgte nach 5 Stunden. Im Laufe des Tages wurde den Personen mehrfach Venenblut entnommen, zuerst nach einer halben Stunde, dann in ein- und schließlich in mehrstündigen Abständen. Die letzten Blutentnahmen wurden am nächsten Morgen durchgeführt. Die Probanden wurden aufgefordert, möglichst jeweils nach entnommener Blutprobe, Harn zu lassen. Zwischen 22 und 24⁰⁰ legten sie sich zu Bett.

Ergebnisse

In den einzelnen Blut- und Harnproben wurden die Bromidkonzentrationen bestimmt. Außerdem wurden zur Ermittlung der in den Harnproben ausgeschiedenen Bromidmengen die Harnmengen ermittelt.

Die gefundenen Bromidwerte in Blut und Harn sowie die Gesamtbromidausscheidung sind in den Abb. 2-9 graphisch dargestellt.

Deutlich erhöhte Bromidwerte im Blut waren bei 5 Probanden bereits nach einer halben Stunde und bei 3 weiteren nach einer Stunde nach Carbromalaufnahme festzustellen. Der Anstieg der Bromidkonzentration im Blut war nach etwa 5 Stunden beendet. Die Blutwerte am darauffolgenden Morgen entsprachen denen vom ersten Tage. Die Höchstwerte bei den einzelnen Versuchspersonen schwankten zwischen 0,8 und 1,1 mg%, bei VP G wurde ein Wert von 1,8 mg% gemessen.

Die Untersuchungen der Harnbromidkonzentrationen zeigten, daß die Versuchspersonen außer Proband F alle nach einer Stunde erhöhte Harnbromidspiegel aufwiesen. Die höchsten Harnwerte wurden während des Tages in den ersten 5 Stunden nach Carbbromaleinnahme erreicht. Sie lagen zwischen 2,1 und 2,5 mg% Br⁻, bei den VPn A, B, C, D, E und VPn F, G, H mit 3,5 bzw. 7,7 mg% Br⁻ erheblich höher. Im Laufe des Nachmittags nahmen die Bromidwerte wieder ab (außer bei VP G). Bei 3 Probanden (VP C, D und G) kam es im Laufe des Abends wieder zu einer Konzentrationserhöhung. Am nächsten Tag ließ sich während des Vormittags bei allen Versuchspersonen ein Konzentrationsanstieg feststellen.

in den Abbildungen 2 - 9 wurden die in den einzelnen Harnproben ausgeschiedenen Gesamtbromidmengen kumulativ aufgetragen (obere Kurve der Abbildungen). Hierbei zeigte sich bei allen Probanden ein relativ gleichmäßiger Anstieg der Bromidausscheidung. Auch bei den Personen A - E ist am 2. Tag ein Anstieg der Bromidausscheidung während des Vormittags anzunehmen. Es wurden deshalb die im Zeitraum zwischen 8 und 18⁰⁰ und 18 - ca. 8⁰⁰ stündlich ausgeschiedenen Bromidmengen berechnet. Aus den Abbildungen ist zu ersehen, daß die Bromidausscheidung während der Nacht geringer war

als am vergangenen Tag. Die Tageswerte lagen zwischen 1,4 und 1,2 mg/Std. Die Nachtwerte schwankten zwischen 0,6 und 1,1 mg/Std. Bei den Probanden A - E stieg zu Beginn des zweiten Tages die stündlich ausgeschiedene Bromidmenge wieder an. Bei den Personen G und H konnte in den Vormittagsstunden des zweiten Tages kein erneuter Anstieg beobachtet werden. Bei Person F lagen keine weiteren Harnproben vor.

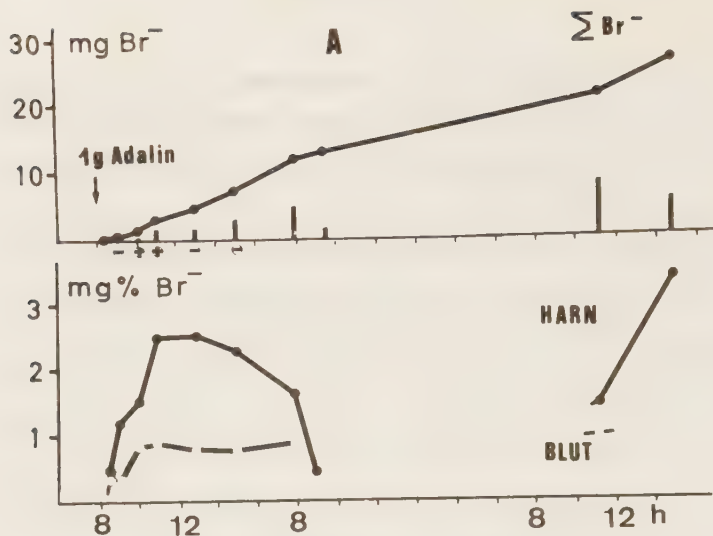


Abb. 1: Bromidwerte in Blut (—○—○—) und Harn (—●—●—) bei VP A (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

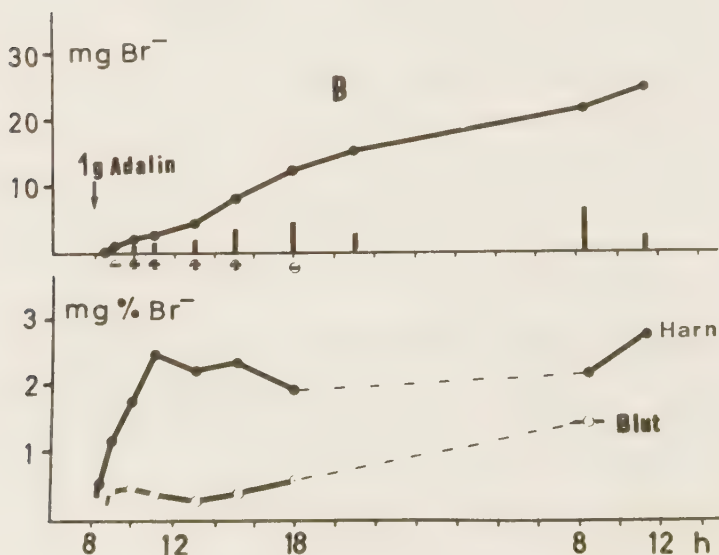


Abb. 2: Bromidwerte in Blut (—○—○—) und Harn (—●—●—) bei VP B (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

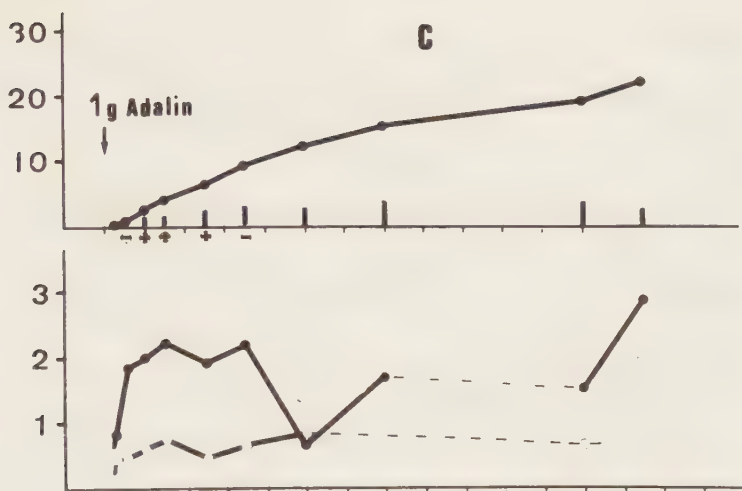


Abb. 3: Bromidwerte in Blut ($\circ-\circ-\circ$) und Harn ($\bullet-\bullet-\bullet$) bei VP C (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

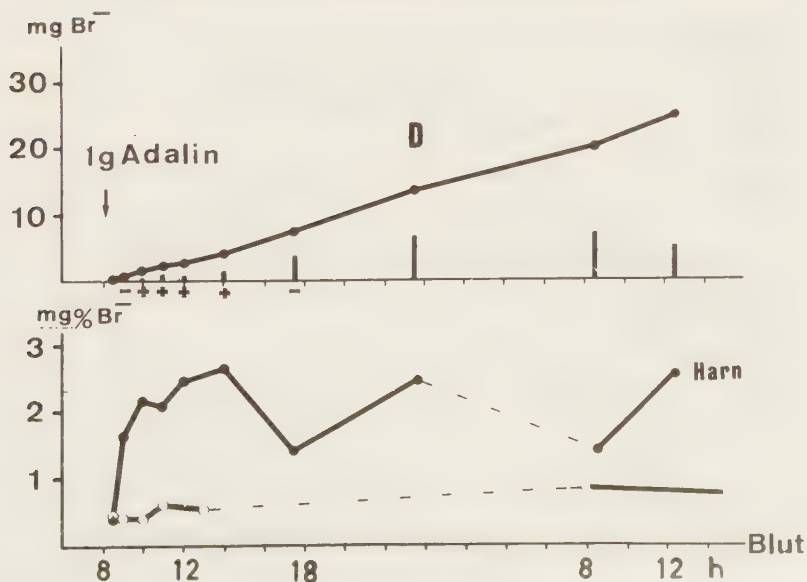


Abb. 4: Bromidwerte in Blut ($\circ-\circ-\circ$) und Harn ($\bullet-\bullet-\bullet$) bei VP D (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

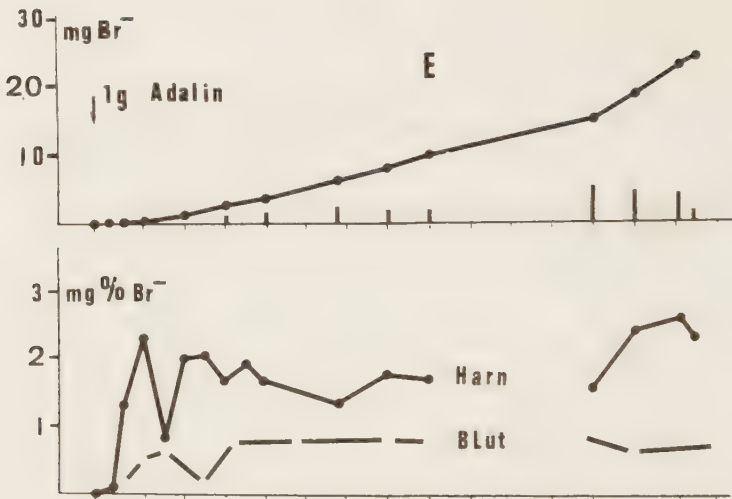


Abb. 5: Bromidwerte in Blut(-O-O-) und Harn (-●-●-) bei VP E (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

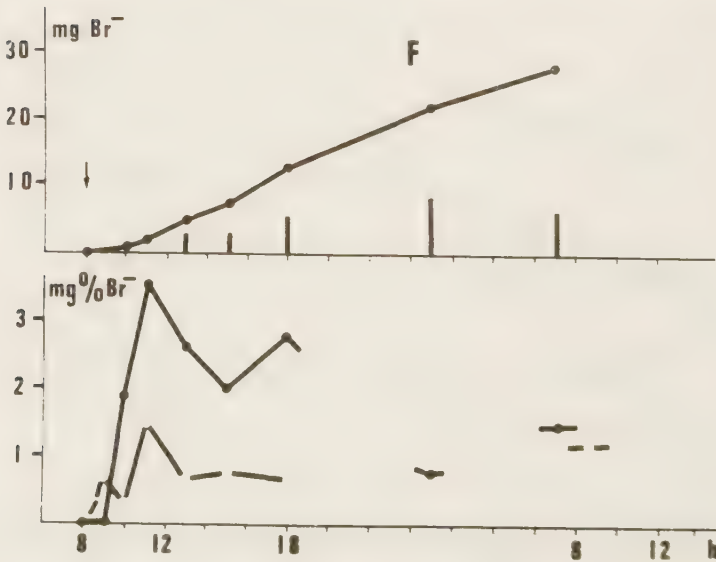


Abb. 6: Bromidwerte in Blut (-O-O-) und Harn (-●-●-) bei VP F (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

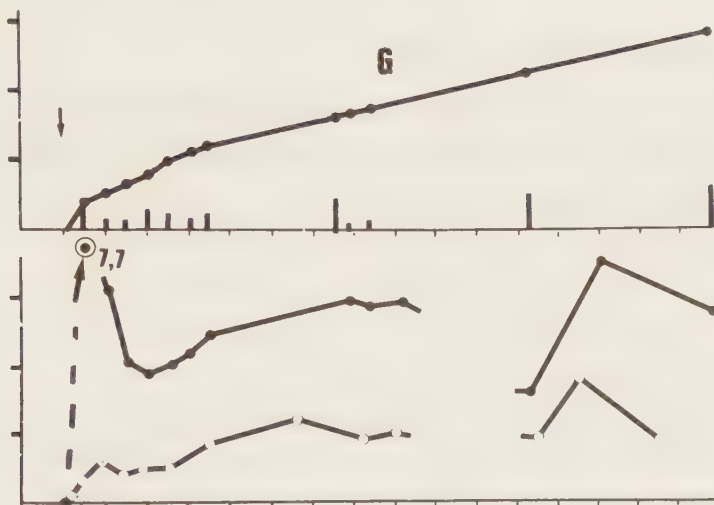


Abb. 7: Bromidwerte in Blut (-○-○-) und Harn (-●-●-) bei VP G (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

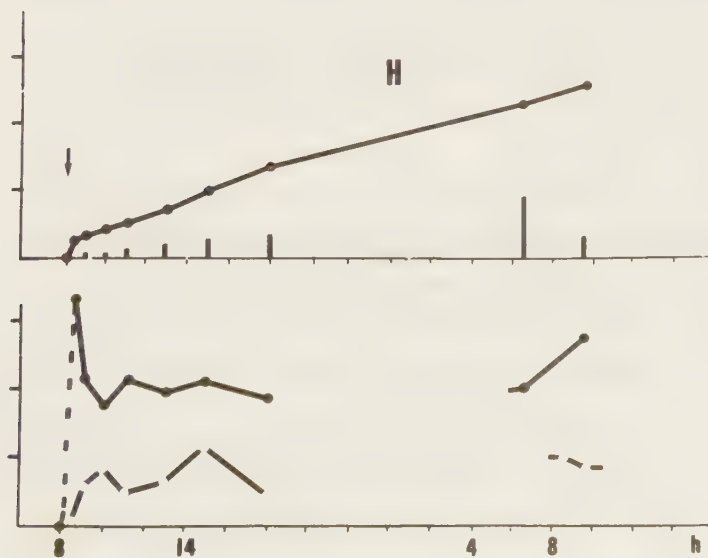


Abb. 8: Bromidwerte in Blut (-○-○-) und Harn (-●-●-) bei VP H (unteres Diagramm); Bromidmengen in den Harnproben, Gesamtbromidausscheidung (obere Kurve).

2. Carbromalaufnahme am Abend

a) Bestimmung der Bromidwerte in Blut und Harn nach dem Aufwachen am nächsten Morgen und der folgenden beiden Tage

Versuchsbeschreibung

5 Versuchspersonen wurde um 23⁰⁰ je 1 g Carbromal peroral gegeben. Um 19⁰⁰ abends hatten sie die letzte Nahrung zu sich genommen. Nach einer halben Stunde erfolgte eine Blutentnahme, zugleich wurde Harn gesammelt. Darauf schiefen die Probanden bis 7³⁰ am nächsten Morgen. Im Laufe des Tages wurden weitere Blut- und Harnproben gesammelt. Die Versuchspersonen ernährten sich in gewohnter Weise.

Ergebnisse

Der Bromidgehalt der nach der ersten halben Stunde nach Carbromalaufnahme entnommenen Blutproben lag unter unserer Nachweisgrenze von 0,05 mg%. Am nächsten Tag waren die Blutbromidkonzentrationen deutlich erhöht (s. Abb. 10). Die höchsten Werte lagen bei den einzelnen Probanden zwischen 0,9 und 1,6 mg%. Bei der Untersuchung der ersten Harnproben von 23³⁰ ergaben sich Bromidwerte von 0,2 - 0,8 mg%. Die Bromidkonzentrationen des jeweils ersten Harnes nach dem Aufstehen lagen zwischen 1,0 und 2,2 mg%. Im Laufe des Vormittags stiegen die Harnbromidspiegel an, so daß sich Maximalkonzentrationen zwischen 1,7 und 3,9 mg% ergaben. Die anhand des ersten Morgenharnes bestimmten stündlich ausgeschiedenen Bromidmengen während des Schlafes schwankten bei den

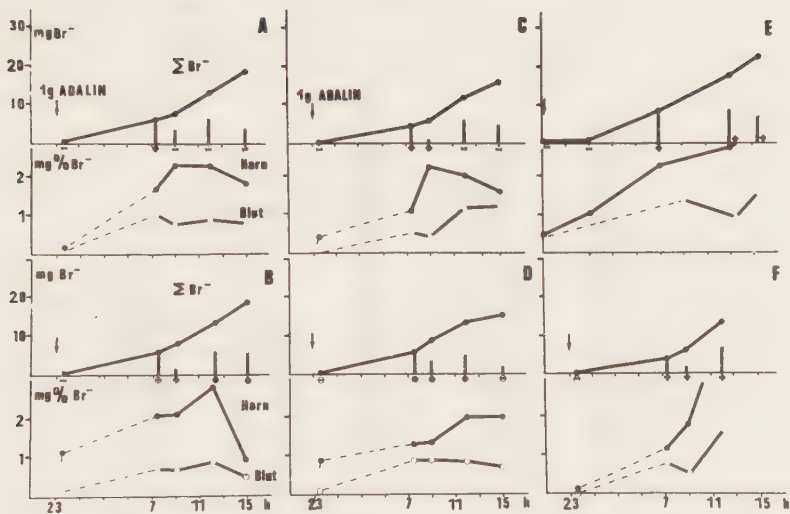


Abb. 10: Bromidwerte im Blut (—○—○—) und Harn (—●—●—) bei den VPn A - F (jeweils unteres Diagramm); Bromidwerte in den einzelnen Harnproben und Gesamtbromidausscheidung (obere Diagramme).

einzelnen Probanden zwischen 0,5 und 0,96 mg/Std.
Die am folgenden Tage stündlich ausgeschiedenen Bromid-
mengen lagen dagegen zwischen 1,26 und 1,96 mg/Std.
(s. Abb. 11). In der Abbildung ist dies am Knick
in der Gesamtbromidausscheidungskurve deutlich zu
erkennen.

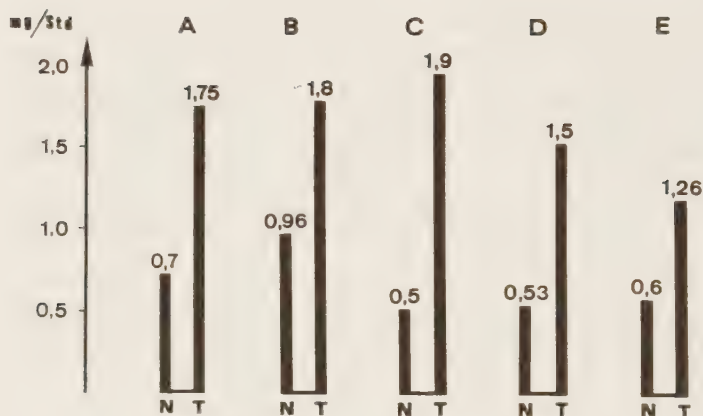


Abb. 11: Nacht-Tag-Rhythmus der Bromidausscheidung im Harn bei den Versuchspersonen A - E.

b) Bestimmung der Bromidwerte in Blut und Harn während der Nacht bei wachbleibenden Versuchspersonen

Versuchsbeschreibung

3 Probanden, die etwa 4 Stunden keine Nahrung aufgenommen hatten, nahmen abends um 21⁰⁰ je 1 g Carbromal auf. Sie blieben die ganze Nacht über wach. Blutentnahmen erfolgten in ein- dann in mehrstündigen Abständen.

Ergebnisse

Eine Stunde nach Carbromalaufnahme zeigten alle Probanden (s. Abb. 12) erhöhte Blutbromidspiegel.

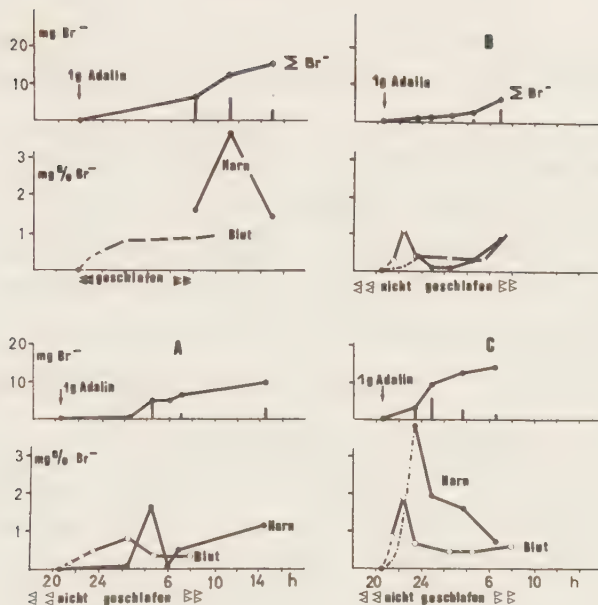


Abb. 12: Bromidwerte in Blut ($-O-O-$) und Harn ($-●-●-$), sowie Gesamtbromidausscheidungskurve und Bromidmengen in den einzelnen Harnproben bei 3 während der Nacht wachgebliebenen VPn (A, B, C) und einer schlafenden VP.

Bei den Versuchspersonen B und C wurden nach zwei Stunden die höchsten Blutbromidkonzentrationen gemessen (1,1 bzw. 1,8 mg%). Proband A erreichte eine Bromidkonzentration von 0,8 mg% erst nach 6 Stunden. Im Laufe der Nacht sanken die Blutbromidkonzentrationen bei allen 3 Personen wieder ab, um bei B und C gegen Morgen wieder anzusteigen.

Die Untersuchung der Bromidkonzentrationen im Harn ergab folgendes:

Versuchsperson C erreichte in seiner ersten Harnprobe nach 3 Stunden eine Bromidkonzentration von 4,6 mg%.

Im Laufe der Nacht fielen die Werte stetig ab, um gegen Morgen 0,5 mg% zu erreichen. Bei Versuchsperson B wurde nach 3 Stunden eine Konzentration von 0,4 mg% gemessen.

Die weiteren Werte fielen wieder ab, um gegen Morgen auf 0,9 mg% anzusteigen. Bei Versuchsperson A wurde nach 8 Stunden ein Maximalwert von 1,6 mg% Br⁻ im Harn ermittelt. Danach fiel die Bromidkonzentration ab, stieg aber während des Vormittags wieder an.

Die während der Nacht stündlich ausgeschiedenen Bromidmengen lagen mit 1,4 mg/Std. bei Versuchsperson C und mit 0,6 mg/Std. bei Versuchsperson A und B.

c) Bestimmung der Bromidwerte im Blut während der Nacht bei einer schlafenden Versuchsperson

Versuchsbeschreibung

Eine Versuchsperson nahm um 22⁰⁰ 1 g Carbromal auf und legte sich danach schlafen. Während des Schlafes wurde ihr mehrmals in zweistündigen Abständen Blut entnommen. Außer dem Morgenharn wurden noch die beiden folgenden Harnproben des nächsten Tages untersucht.

Ergebnisse

4 Stunden nach Carbromalaufnahme war die Blutbromidkonzentration auf 0,8 mg% angestiegen. Die folgenden

Werte lagen ebenfalls um 0,8 mg% (s. Abb. 12). Schwankungen der Blutbromidwerte ergaben sich nicht.

Die Bromidkonzentration des Morgenharnes betrug 16,4 mg%, die Bromidwerte der beiden weiteren Harnproben bei 3,7 und 1,3 mg%. Die durchschnittliche stündliche Bromidausscheidung während der Nacht lag bei 0,6 mg/Std. und während des Tages bei 1,2 mg/Std.

IV. Nachweis von unabgebautem Carbromal

Nach der auf S. 32 beschriebenen Methode wurde untersucht, wie lange nach Carbromalaufnahme in den Harnproben der Versuchspersonen der unabgebaute Wirkstoff nachweisbar war. Bei den Personen, die Carbromal um 8⁰⁰ morgens zu sich genommen hatten, war das unabgebaute Carbromal 4 bis 6 Stunden nach erfolgter Aufnahme nachzuweisen. Bei Carbromalaufnahme am Abend, ließ sich der Wirkstoff in den Harnproben des darauffolgenden Vormittags (etwa 10 bis 14 Stunden nach Einnahme) finden.

D) DISKUSSION

Obwohl die bromhaltigen Harnstoffderivate Carbromal und Bromisoval seit über 60 Jahren im Handel sind, liegen in der Literatur nur wenige Arbeiten über das Verhalten des aus dem Carbromal abgespaltenen Bromids vor.

Es wurde deshalb die Bromidelimination bei 16 Versuchspersonen im Alter von 22 bis 30 Jahren untersucht. Da das Brom aus dem Carbromal im menschlichen Organismus sehr schnell abgespalten wird (SCHÄFER, 1910; IMPENS, 1912; BUTLER, 1964; HAUCK, 1968) und nur ein geringer Anteil als organisch gebundenes Brom ausgeschieden wird, wurde in den Blut- und Harnproben der Gesamtbromgehalt nach der Methode von KISSER (1967) bestimmt.

Für die Untersuchungen über die Bromidelimination wählten wir drei verschiedene Versuchsanordnungen: Jeweils 1 g Carbromal in Form von 2 Tabletten Adalin wurden von 8 Personen morgens um 8 Uhr, von 5 Personen um 23 Uhr (eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen) und von 3 Personen um 21 Uhr (Versuchspersonen bleiben während der Nacht wach) aufgenommen.

Erhöhte Bromidwerte im Blut ließen sich bei den Tagversuchen $1/2 - 1$ Stunde nach Carbromalaufnahme feststellen. Der Blutbromidwert bleibt nach 2 Stunden während der Versuchsdauer, von Schwankungen abgesehen, auf der

gleichen Höhe. Bei den einzelnen Versuchspersonen ist der Verlauf der Bromidkonzentrationen in Blut und Harn ähnlich.

Erfolgte die Carbbromalaufnahme am Abend vor dem Schlafengehen, so war am nächsten Morgen bei den Versuchspersonen ein deutlicher Anstieg der Bromidkonzentrationen im Harn zu beobachten.

Nach Ermittlung der Gesamtbromidausscheidungskurven zeigte sich, daß während des Schlafes die stündliche Bromidausscheidung erheblich geringer ist als bei einer Aufnahme am Tage.

Bei Personen, die Carbbromal am Abend aufgenommen hatten und während der Nacht wachblieben, ergab sich ein anderes Ausscheidungsmuster als in den beiden anderen Versuchsanordnungen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurde die Bromidelimination bei 16 Personen verfolgt, die einmalig 1 g Carbbromal aufgenommen hatten. Die Untersuchungen ergaben, daß die Bromidausscheidung vom Zeitpunkt der Aufnahme abhängig ist.

F) LITERATURVERZEICHNIS

ALHA, A.R. und R. LINDFORS:

Use of acetone in the isolation of organic poisons
from biological material.

Ann. Med. exp. Fenn. 37, 149 (1959)

BÄUMLER, I. und S. RIPPSTEIN:

Über den Nachweis von Carbbromal und dessen
Metaboliten.

Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 301 (1963)

BARBOUR, R.F., F. PILKINGTON and W. SARGANT:

Brit. med. J. , 957 (1936)

BELLOTTI, R., M. RAVERA und L. CORREALE:

Blood and tissue bromine contents in animal tissues.

Ref. C. A. , 5248 (1957)

BODANSKY, O. and W. MODELL:

Excretion and storage of bromid ion.

Americ. J. Physiol. 133, 216 (1941)

BÖSCHE, J.:

Schlafmittelnachweis mittels Dünnschichtchromatographie.

Ärztlich. Lab. 16, 237 (1970)

BOETTCHER, D.:

Bromnachweis im Harn.

Mang. Diss. Erlangen 1958

BURSTALL, F.H., G.R. DAVIES? R.P. LINSTAD and

R.R. WELLS:

Inorganic chromatographie on cellulose. Separation
and detection of metals and acid radicals on strips of
absorbant paper.

J. Chem. Soc., London, 516 (1950)

BUTLER, T.:

The metabolic fate of Carbromal (2-bromo-2-ethyl-butrylurea).

J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 143, 23 (1964)

CURRY, A.S.:

A metabolite of Carbromal.

Nature (Lond.) 188, 58 (1960)

DAMIENS, A.:

Le brome chez les êtres vivants. Son cycle dans la nature.

Chem. Weekbl. 35, 23 (1938)

DRESSLER, A.:

Nachweis und papierchromatographische Auftrennung der barbituratfreien Sedativa.

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 50, 457 (1960)

DUNLOP, M.:

Simple colorimetric method for the determination of bromid in urine.

J. Clin. Path. 20, 300 (1967)

EDLER, W.:

Beiträge zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel.

Diss. Bonn (1939)

FEIGL, F.:

Tüpfelanalyse, Bd. I, Anorg. Teil, 4. Aufl.

Frankfurt/Main: Akadem. Verlagsgesellschaft m.b.H. (1960)

FINOTTI, A.:

Behavior of chlorine, bromine and iodine of blood
during physiological pregnancy, delivery and puerperium.
Ref. C. A. 3633g (1952)

FLASCHENTRÄGER, B. und E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie.

1. Die Stoffe, S. 249, Springer-Verlag Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1951)

FLASCHENTRÄGER, B. und E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie.

2. Der Stoffwechsel 1. Teil, S. 700

Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1954)

FRESENIUS, C.R., O.BÜCHNER und F. FESSEL: Zit. LEIPERT, T.:

Das Brom, seine Biochemie und mikroanalytische Bestimmung.
Mikrochem. Acta 3, 158 (1938)

GOLDMAN, E. and D. BYLES:

Suggested revision of phenol red method for bromid.

J. Americ. Water Works Ass. 51, 1051 (1959)

GORLITZER, V. , V. MUNDY und E. KOWALD:

Die klinische Bedeutung des Blutbromgehalts.

Wien. med. Wschr. 102, 1021 (1952)

HAUCK, G.:

Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten
in Blut, Urin und Gewebe.

Arch. Toxikol. 23, 273 (1968)

HUNTER, G.:

Microdetermination of bromide in body fluids.

Biochem. J. 60, 261 (1955)

HUNTER, G. and A.A. GOLDSPIK:

Microdetermination of bromide in body fluids.

Biochem. J. 60, 261 (1955)

IBERTI, U. und V. FABBRINI: Zit. HOPPE-SEYLER

(THIERFELDER):

Handbuch der Physiologisch- und pathologisch-chemischen
Analyse.

Untersuchung der Organe, Körperflüssigkeiten und Aus-
scheidungen S. 14 (1953)

IMPENS, E.:

Über die Ausscheidung des Adalins.

Therap. Gegenw. 4, 155 (1912)

KISSER, W.:

Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung
bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie.

Arch. Toxikol. 22, 404 (1967)

LANG, K. und O.F. RANKE:

Stoffwechsel und Ernährung.

S. 189, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1950)

LEIPERT, T. und O. WATZLAWEK:

Die Bestimmung kleinster Brommengen in biologischen
Flüssigkeiten.

Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 226, 108 (1934)

LINFORS, R. und A. RUOHONEN:

Gerichtstoxikologische Identifizierung von Bromisoval, Carbromal und ihren Entbromungsprodukten unter Verwendung von Infrarotspektroskopie und Dünnschichtchromatographie.

Arch. Toxikol. 19, 402 (1962)

LUPANT-ANDRE, F.:

Untersuchung zum elektrographischen Nachweis von Ionen.

Ref. Chem. Z. 13792 (1956)

MACHATA, G.:

Dünnschichtchromatographie in der Toxikologie.

Mikrochim. Acta 79 (1960)

NARAFU, T.:

Studies on debromination of bromacylureides in vivo.

I. Debromination of Bromural, Carbromal und Acethylcarbromal.

J. Pharm. Soc. Jap. 87, 357 (1967)

PAUL, W.D., R.W. KNOUSE and J.I. ROUTH:

A modification of the gold bromide method for determining bromides in blood and spinal fluids.

J. Amer. Pharmaceut. Ass. 41, 205 (1952)

PALMER, J.W. and H.T. CLARKE:

The elimination of bromides from the blood stream.

J. biol. Chem. 99, 435 (1933)

PERIBRAM, E.:

Untersuchung über das Vorkommen von Brom in normalen menschlichen Organen.

Zschr. physiol. Chem. 49, 457 (1906)

RAUSCHE, W.:

Diss. Erlangen in Vorbereitung.

SCHÄFER, P.:

Münch. med. Wschr. 2695 (1910)

SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyl- -oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.

Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 229, 67 (1956)

SCHRINNER, G.:

Quantitative Untersuchungen über die Bromausscheidung im Urin nach Einnahme bromhaltiger Schlafmittel.

Diss. Marburg. (1969)

SKRABANEK, P., B. CHUNDELA, J. HYNIE und K. KACL:

Isolierung und Nachweis von Bromural in der Toxikologie.

Dtsch. Z. f. ges. gerichtl. Med. 54, (1963)

SÖREMARK, R.:

Excretion of bromide ions by human urine.

Acta physiol. scand. 50, 306 (1960)

SOMERVILLE, W.C. and A.D. CAMPBELL:

A modified spottest for bromide.

Mikrochim. Acta 991 (1963)

SPECKETER, H.:

Über eine quantitative elektrolytische Trennungsmethode der Halogene Chlor, Brom und Jod.

Zschr. Elektrochem. 4, 539 (1898)

STOCKHAMMER, D.:

Zur Unterscheidung von akuten und chronischen Intoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten.

Diss. Erlangen (1971)

STRAUB, J.:

Über den normalen Bromgehalt des menschlichen Blutes.

Biochem. Zschr. 303, 398 (1939)

STREET, H.V.:

Determination of bromide in blood.

Clin. chem. Acta 5, 938 (1960)

TAMMINEN, V. and A.R. ALHA:

3-Acetylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-2-ethylbutyrylurea (Carbromal, Adalin).

Suom. Kemistilehti B 32, 119 (1959)

TAMMINEN, V. and A.R. ALHA:

3-Methylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-3-methylbutyrylurea (Bromvaletone, Bromural).

Suom. Kemistilehti B 34, 9 (1961)

TRETHOWAN, W.H. and T. PAWLOFF:

A clinical and experimental study of bromide intoxication with special reference to bromureides.

Med. J. Aust. 49, 229 (1962)

UNDERWOOD, P.J.:

An automated method for the analysis of urinary bromide.

Aust. J. exp. biol. med. Sci. 45, 577 (1967)

VIDIC, E.:

Papierchromatographische und spektralphotometrische Identifizierung barbitursäurefreier Sedativa, insbesondere von Mepromat.

Arch. Toxikol. 17, 373 (1959)

WOLLHEIM, F.:

On the elimination of bromine containing hypnotics.

Acta pharmacol. (Kbh) 15, 1 (1958)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Herrn Dr. rer. nat. G. Machbert danke ich aufrichtig für seine vielfältigen und wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Opitz danke ich für die Anfertigung der Aufnahmen.

Lebenslauf

Ich wurde am 31. August 1946 als Sohn des Kaufmanns Hans Berner und seiner Ehefrau Betty Berner, geb. Junker, in Weidenau/Sieg geboren. Vom Frühjahr 1953 an besuchte ich die Volksschule in Hüttental-Geisweid. 1957 wechselte ich auf das Fürst-Johann-Moritz-Gymnasium in Hüttental-Weidenau über, an dem ich 1966 das Abitur bestand. Im Anschluß daran begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin zu studieren, legte dort im Frühjahr 1967 das Vorphysikum, im Sommer 1968 das Physikum und im Winter 1972 das Staatsexamen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
